

Title	Protective Effects of Human iPS-Derived Retinal Pigmented Epithelial Cells in Comparison with Human Mesenchymal Stromal Cells and Human Neural Stem Cells on the Degenerating Retina in rd1 Mice.(Abstract_要旨)
Author(s)	Sun, Jianan
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k19561
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医 学）	氏 名	孫 嘉 楠
論文題目	Protective Effects of Human iPS-Derived Retinal Pigmented Epithelial Cells in Comparison with Human Mesenchymal Stromal Cells and Human Neural Stem Cells on the Degenerating Retina in rd1 Mice (変性網膜における iPS 由来網膜色素上皮細胞移植による保護効果—間葉系幹細胞及び神経幹細胞との比較)		

(論文内容の要旨)

網膜色素変性は、遺伝性の桿体視細胞の進行性の変性を特徴とする疾患群である。その治療戦略は大きく桿体視細胞の変性抑制と視細胞の再生治療が考えられる。網膜色素上皮細胞(RPE)が分泌する PEDF は神経栄養因子として網膜変性モデルにおいて保護効果が報告されている。また、海外においては神経幹細胞 (NSC) や間葉系幹細胞 (MSC) を用いて網膜色素変性や加齢黄斑変性における視細胞保護効果を目的とした臨床研究が行われている。本研究では、視細胞変性疾患マウスモデルである *rd1* を用いてヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞(hiPS-RPE)を移植することにより、視細胞の保護効果が得られるか、NSC や MSC と比較検討を行うことを目的とした。

ヒト NSC, MSC, hiPS-RPE はそれぞれ特徴的マーカーで確認後、変性進行極期の2週齢の *rd1* マウスの片眼網膜下に 1×10^5 cells/眼ずつ移植し、シクロスポリン免疫抑制剤を投与した。また移植前細胞を用いてそれぞれの細胞における PEDF、VEGF、TGF-beta、BDNF などの栄養因子の分泌を ELISA を用いて比較した。また移植2-3週後に視細胞の残存数、移植細胞の残存数、移植細胞中の増殖細胞数とアポトーシス細胞数、移植片へのマイクログリア浸潤細胞数を比較検討した。

hiPS-RPE 移植群では他の細胞の移植群に比べ移植2-3週後に有意に多く視細胞が残存しており、わずかに増殖が見られた。また、他の細胞より移植細胞の残存が多く、マイクログリアの浸潤も少なかった。眼内の PEDF 濃度を調べると移植2-3週後に $1 \mu\text{g/ml}$ を超えており、このことが視細胞保護効果に寄与していると考えられた。

hiPS-RPE は変性進行極期でも良好に生着し、PEDF などの栄養因子を分泌することにより視細胞変性を遅延させる効果が期待できると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)
<p>加齢黄斑変性や網膜色素変性など視細胞変性を呈する疾患に対して海外では視細胞保護目的で神経幹細胞 (NSC) や間葉系幹細胞 (MSC) の移植の臨床研究が行われている。本研究では視細胞変性疾患マウスモデルである <i>rdl</i> を用いて、ヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞(hiPS-RPE)を移植することにより、視細胞の保護効果が得られるか、NSC や MSC と比較検討を行った。</p> <p>hiPS-RPE 移植群では他の細胞の移植群に比べ移植2-3週後に有意に多く視細胞が残存していた。また、NSC や MSC は移植後早期にから顕著に減少したが、hiPS-RPE は長期に生着・残存し、マイクログリアの浸潤も少なかった。眼内の PEDF 濃度を調べると移植2-3週後に有意に上昇しており、このことが視細胞保護効果に寄与していると考えられた。これらの結果から、hiPS-RPE は変性進行極期でも良好に生着し、PEDF などの栄養因子を分泌することにより視細胞変性を遅延させる効果が期待できると考えられた。</p> <p>以上の研究はヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の視細胞保護効果の解明に貢献し、ヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞を用いた移植治療の臨床開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成27年12月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降